

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 3 月 1 2 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 0 6 6 0 1 1
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 0 6 6 0 1 1]

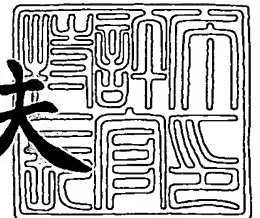
出 願 人 ダイソー株式会社
Applicant(s):



2 0 0 3 年 1 0 月 2 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 0 8 6 3 3 6

【書類名】 特許願

【整理番号】 P15-1862

【提出日】 平成15年 3月12日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D209/48

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市西区江戸堀 1 丁目 1 0 番 8 号 ダイソー株式会社内

【氏名】 三木 康史

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市西区江戸堀 1 丁目 1 0 番 8 号 ダイソー株式会社内

【氏名】 古川 喜朗

【特許出願人】

【識別番号】 000108993

【住所又は居所】 大阪府大阪市西区江戸堀 1 丁目 1 0 番 8 号

【氏名又は名称】 ダイソー株式会社

【代表者】 里茂 皓二

【電話番号】 06-6409-1390

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005474

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

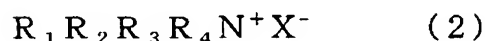
【書類名】明細書

【発明の名称】フタルイミド誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】有機溶媒中において、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩または下記式 (2)

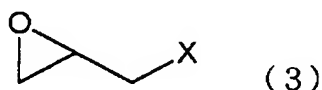
【化 1】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は互いに異なってもよい炭素数 1～16 のアルキル基、アルケニル基、アラルキル基またはアリール基を表し、 X^- は塩素イオン、臭素イオン、よう素イオン、硫酸水素イオンまたは水酸イオンを表す。)

で表される第 4 級アンモニウム塩から選ばれる少なくとも一種の化合物の存在下、フタルイミドと下記式 (3)

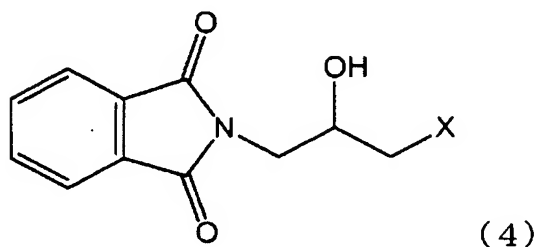
【化 2】



(式中、X はハロゲン原子を表す。)

で表されるエピハロヒドリンとを縮合反応させることにより下記式 (4)

【化 3】

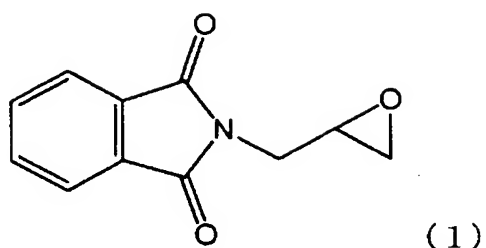


(式中、X はハロゲン原子を表す。)

で表される N-(3-ハロ-2-ヒドロキシプロピル) フタルイミドを得る第一のステップと、

次いで、アルカリ金属アルコキシドにより環化反応を行う第二のステップからなることを特徴とする下記式 (1)

【化 4】

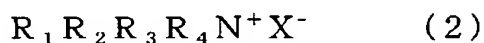


で表されるグリシジルフタルイミドの製造方法。

【請求項 2】 第一のステップおよび第二のステップをワンポットにて行うことを特徴とする請求項 1 に記載のグリシジルフタルイミドの製造法。

【請求項 3】 有機溶媒中において、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩または下記式 (2)

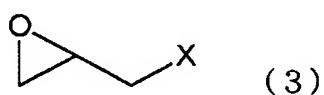
【化 5】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および X^- は上述と同じ内容を表す。)

で表される第 4 級アンモニウム塩から選ばれる少なくとも一種の化合物の存在下、フタルイミドと下記式 (3)

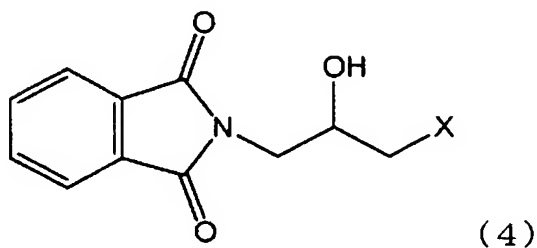
【化 6】



(式中、 X はハロゲン原子を表す。)

で表されるエピハロヒドリンとを縮合反応させることにより下記式 (4)

【化 7】



(式中、 X はハロゲン原子を表す。)

で表される N-(3-ハロ-2-ヒドロキシプロピル) フタルイミドを得る特徴とす

る、式(4)で表されるN-(3-ハロ-2-ヒドロキシプロピル)フタルイミドの製造法。

【請求項4】エピハロヒドリンが光学活性体であることを特徴とする請求項1～3に記載のフタルイミド誘導体の光学活性体の製造法。

【請求項5】エピハロヒドリンがエピクロロヒドリンであることを特徴とする請求項1～4に記載のフタルイミド誘導体またはフタルイミド誘導体の光学活性体の製造法。

【請求項6】有機溶媒がアルコール系またはエーテル系溶媒である請求項1～5に記載のフタルイミド誘導体またはフタルイミド誘導体の光学活性体の製造法。

【請求項7】アルコール系溶媒がメタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールであり、エーテル系溶媒がテトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサンである請求項1～6に記載のフタルイミド誘導体またはフタルイミド誘導体の光学活性体の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品や農薬、生理活性物質の合成中間体として重要なグリシジルフタルイミド、殊にグリシジルフタルイミドの光学活性体の製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】

グリシジルフタルイミドの光学活性体は、各種医薬品製造において重要な合成中間体としての利用が見込まれる。

一般に光学活性な医薬品およびその中間体には高い化学純度でかつ高い光学純度であることが求められている。従って、高い化学純度でかつ高い光学純度のグリシジルフタルイミドの光学活性体を容易に製造する方法の確立が重要な課題である。

これまでに、グリシジルフタルイミドのラセミ体の一般的な製造方法として、フタルイミドカリウムをエピクロロヒドリン溶媒中、120℃で還流させる方法(非特許文献1参照)や、N,N-ジメチルホルムアミド溶媒中、フタルイミド

カリウムとエピクロロヒドリンを等量ずつ用いて反応させる方法（非特許文献2 参照）などが開発されている。さらに、ヨウ化テトラ n-ブチルアンモニウムおよび炭酸カリウム存在下、フタルイミドとエピクロロヒドリンを反応させる際にマイクロ波オーブンをを用いることを特徴とする製造法（非特許文献3 参照）も開発されている。

一方、グリシジルフタルイミドの光学活性体の製造方法としては、フタルイミドを（S）-、または（R）-エピクロロヒドリン溶媒中で還流することによって（S）-、または（R）-N-（3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル）フタルイミドを得てから単離精製し、さらにテトラヒドロフラン溶媒中、水素化ナトリウムを加えて環化させる方法（例えば、特許文献1 参照）が開発されている。

【0003】

【非特許文献1】

Yoshihito HAYASHI 等著 ジャーナル オブ ザ アメリカン ケミカル ソサイエティー （J. Am. Chem. Soc.）117 巻、p11220-11229（1995 年）

【非特許文献2】

Maryam ZAKERINIA 等著 ヘルベチカ キミカ アクタ （Helvetica. Chim. Acta）73 巻、p912-915（1990 年）

【非特許文献3】

Dariusz Bogdal 等著 シンレット （Synlett），p873-874（1996 年）

【特許文献1】

米国特許第5608110号明細書

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

上記のラセミ体合成の手法を応用し、フタルイミドカリウムと溶媒量のエピハロヒドリンの光学活性体を還流させる（非特許文献1 参照）と、エピハロヒドリンの光学純度が低下し、その結果グリシジルフタルイミドの光学純度が低下する。また、N，N-ジメチルホルムアミド溶媒中（非特許文献2 参照）、エピクロ

ロヒドリンの光学活性体（99% ee）とフタルイミドカリウムを反応させるとラセミ化が進行するため、得られたグリシジルフタルイミドの光学純度（63% ee）は満足できるものではない（比較例1参照）。一方、フタルイミドを用いてマイクロ波オープン中で反応させる手法（非特許文献3）は、満足できる収率（50%）が得られていない。

エピクロロヒドリンの光学活性体とフタルイミドを還流下で反応させる手法（例えば、特許文献1参照）では、中間体のN-（3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル）フタルイミドを単離精製する必要がある、収率も満足できるものではない。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩または特定の第4級アンモニウム塩から選ばれる少なくとも一種の化合物の存在下、有機溶媒中でエピクロロヒドリンの光学活性体とフタルイミドを縮合反応させ、得られたクロロヒドリン誘導体（N-（3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル）フタルイミド）に金属アルコキシドを用いて環化反応を行うことにより、グリシジルフタルイミドの光学活性体を高化学純度で、かつ高光学純度で得ることができることを見出し本発明を完成するに至った。

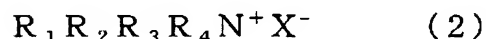
また、本発明者らは、生成したクロロヒドリン誘導体の単離精製を行わずにワンプットで環化反応を行うことができる知見を得た。

更には、同様にしてエピクロロヒドリンのラセミ体とフタルイミドを反応させることにより、グリシジルフタルイミドのラセミ体を簡便に収率よく得ることができることも判明した。

【0006】

即ち、本発明は、有機溶媒中において、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩または下記式（2）

【化8】



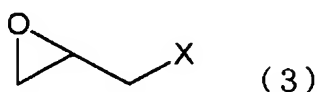
（式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は互いに異なってもよい炭素数1～16のアルキル基、アルケニル基、アラルキル基またはアリール基を表し、 X^- は塩素

イオン、臭素イオン、よう素イオン、硫酸水素イオンまたは水酸イオンを表す。

)

で表される第4級アンモニウム塩から選ばれる少なくとも一種の化合物の存在下、フタルイミドと下記式(3)

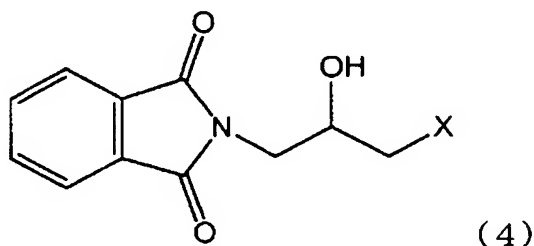
【化9】



(式中、Xはハロゲン原子を表す。)

で表されるエピハロヒドリンとを縮合反応させることにより下記式(4)

【化10】

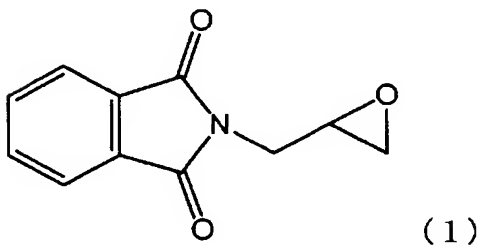


(式中、Xは式(3)と同じ内容を表す。)

で表されるN-(3-ハロ-2-ヒドロキシプロピル)フタルイミドを得る第一のステップと、

次いで、アルカリ金属アルコキシドにより環化反応を行う第二のステップからなることを特徴とする下記式(1)

【化11】



で表されるグリシジルフタルイミドの製造法に関するものである。

【0007】

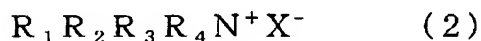
また、本発明は、上記の第一のステップにより得られたフタルイミド誘導体を

単離することなく、反応系にアルカリ金属アルコキシドを加えて、いわゆるワンポットで第二のステップである環化反応を行うことを特徴とする、式（１）で表されるグリシジルフタルイミドの製造法に関するものである。

【0008】

更に、本発明は、有機溶媒中において、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩または下記式（２）

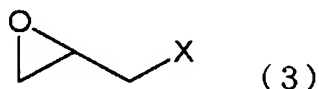
【化１２】



（式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および X^- は上述と同じ内容を表す。）

で表される第４級アンモニウム塩から選ばれる少なくとも一種の化合物の存在下、フタルイミドと下記式（３）

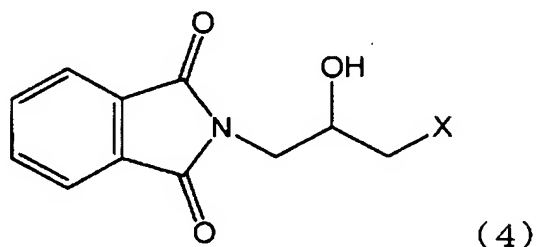
【化１３】



（式中、 X はハロゲン原子を表す。）

で表されるエピハロヒドリンとを縮合反応させることにより下記式（４）

【化１４】



（式中、 X はハロゲン原子を表す。）

で表される N -(３-ハロ-２-ヒドロキシプロピル) フタルイミドを得る特徴とする、式（４）で表される N -(３-ハロ-２-ヒドロキシプロピル) フタルイミドの製造法に関するものである。

【0009】

本発明は、特に上記の方法において、上記式（３）で表されるエピハロヒドリンが光学活性体であること、および光学活性なエピハロヒドリンがエピクロロヒ

ドリンであることを特徴とする上記式（１）で表されるグリシジルフタルイミドの光学活性体、または上記式（４）で表される N-（３-ハロ-２-ヒドロキシプロピル）フタルイミドの光学活性体の製造方法に関するものである。

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明で用いられる式（３）で表されるエピハロヒドリンとしては、エピクロロヒドリン、エピブロモヒドリンおよびエピヨードヒドリンが挙げられるが、好ましくはエピクロロヒドリンである。用いるエピハロヒドリンの使用量は、フタルイミドに対して好ましくは１～３当量であり、より好ましくは１～２当量である。

【0011】

本発明で用いるアルカリ金属炭酸塩としては、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、および炭酸セシウムなどがあり、アルカリ炭酸水素塩としては、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、および炭酸水素セシウムなどが挙げられるが、これらに限定されない。アルカリ金属炭酸塩およびアルカリ金属炭酸水素塩は、含水物または無水物のどちらを用いてもよいが、式（１）で表されるグリシジルフタルイミドの光学活性体が所望であれば、無水物が好ましい。用いるアルカリ金属炭酸塩およびアルカリ金属炭酸水素塩の量は、フタルイミドに対して化学量論量または触媒量のどちらでも良く、０．０１～３当量が好ましい。

【0012】

本発明で用いる第４級アンモニウム塩は、式（２）において、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 が互いに異なってもよい炭素数１～１６のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基またはアラルキル基を表し、 X^- は塩素イオン、臭素イオン、よう素イオン、硫酸水素イオンまたは水酸イオンを表す。具体例としては、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム、塩化ジアリルジメチルアンモニウム、臭化ベンジルトリメチルアンモニウム、臭化 n -オクチルトリメチルアンモニウム、臭化ステアリルトリメチルアンモニウム、臭化セチルジメチルエチルアンモニウム、よう化テトラ n ≡ ブチルアンモニウム、よう化 β -メチルコリ

ン、硫化水素テトラ-*n*-ブチルアンモニウムおよびフェニルトリメチルアンモニウムヒドロキシドなどが挙げられるが、これらに限定されない。本発明は、アルカリ金属炭酸塩またはアルカリ金属炭酸水素塩の存在下での反応において、式(2)で表される第4級アンモニウム塩を添加することにより反応が加速され、目的物の式(1)で表されるグリシジルフタルイミドまたはその光学活性体、または式(4)で表されるN-(3-ハロ-2-ヒドロキシプロピル)フタルイミドまたはその光学活性体の収率を向上させることができる。用いる第4級アンモニウム塩の量は、フタルイミドに対して触媒量で良く、0.005~0.1当量が好ましい。

【0013】

本発明で用いる有機溶媒は、フタルイミドやエピハロヒドリンと反応するもの(アミン類、カルボン酸類)以外であれば特に限定されないが、式(1)で表されるグリシジルフタルイミドの光学活性体が所望であれば、アルコール類、エーテル類またはこれらの混合溶媒を用いるほうが好ましい。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、1-プロパノール、1-ブタノール、1-ペンタノール、1-ヘキサノールなどの1級アルコール類、イソプロパノール、2-ブタノール、2-ペンタノール、3-ペンタノール、2-ヘキサノール、シクロヘキサノール、2-ヘプタノール、3-ヘプタノールなどの2級アルコール類や、*tert*-ブタノール、*tert*-ペンタノールなどの3級アルコール類などが挙げられるが、好ましくはメタノール、イソプロパノール、および*tert*-ブタノールである。一方、本発明で用いることができるエーテル系溶媒としては、フタルイミドやエピハロヒドリンと反応する置換基(例えばグリシジル基やアミノ基等)を有しないものであれば特に限定されず、具体例としてジエチルエーテル、ジブチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)などが挙げられるが、好ましくはTHFおよび1,4-ジオキサンである。

【0014】

溶媒の混合比については特に限定されない。溶媒の量は、フタルイミドに対して2~20倍(w/w)が好ましい。

【0015】

本発明で用いるアルカリ金属アルコキシドとしては、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、ナトリウム *n*-プロポキシド、カリウム *n*-プロポキシド、ナトリウムイソプロポキシド、カリウムイソプロポキシド、ナトリウム *n*-ブトキシド、カリウム *n*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-アミラート、カリウム *tert*-アミラート、ナトリウム *n*-ヘキシラート、およびカリウム *n*-ヘキシラートなどが好ましく挙げられるがこれらに限定されない。

【0016】

アルカリ金属アルコキシドを添加する時期としては、フタルイミドと式(3)で表されるエピハロヒドリンとの縮合反応が完結して式(4)で表される *N*-(3-ハロ-2-ヒドロキシプロピル)フタルイミド得られてから添加する。フタルイミドと式(3)で表されるエピハロヒドリンとの縮合反応時にアルカリ金属アルコキシドを添加すると、副生成物の増加により収率が低下し、特に光学活性体が所望の場合は光学純度が低下する(比較例2)。アルカリ金属アルコキシドを添加する方法としては、そのまま数回に分けて加える方法や、本反応で使用するアルコール系またはエーテル系に溶解させてからゆっくりと加える方法などが例示的に挙げられる。

【0017】

反応温度は-10~60℃が好ましく、さらに好ましくは0~50℃である。

【0018】

本発明を用いると、アルカリ金属炭酸塩またはアルカリ金属炭酸水素塩または第4級アンモニウム塩またはこれらの混合物存在下、有機溶媒中で、また、好ましくはアルコール系またはエーテル溶媒中でフタルイミドとエピハロヒドリンまたはエピハロヒドリンの光学活性体とを反応させ、その後、カラムクロマトグラフィ等の手段により単離精製することによって式(4)で表される *N*-(3-ハロ-2-ヒドロキシプロピル)フタルイミドまたはその光学活性体を得ることができる。

【0019】

本発明の第一の利点は、比較的安価な原料を安価な溶媒中で反応を行うことができ、反応終了後は溶媒を留去した後に抽出溶媒を加えて水洗するという、非常に簡便な後処理操作で目的の式(1)で表されるグリシジルフタルイミド、殊にグリシジルフタルイミドの光学活性体が高純度かつ高光学純度で得ることができることである。この場合、抽出溶媒としては、式(1)で表される目的物が溶解する非水溶性有機溶媒であれば特に限定されず、酢酸メチル、酢酸エチルなどの酢酸エステルや、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒などを用いることができ、必要に応じ、晶析およびカラムクロマトグラフィーなどの精製を行うことができる。

また、本発明の第二の利点として、フタルイミドと式(3)で表されるエピハロヒドリンを反応させることによって得られた、式(4)で表されるN-(3-ハロ-2-ヒドロキシプロピル)フタルイミドまたはその光学活性体の単離精製を行わずに、そのままアルカリ金属アルコキシドを加えることによって目的の式(1)で表されるグリシジルフタルイミドまたはグリシジルフタルイミドの光学活性体を得ることができる。

更に、本発明の第一のステップの反応で得られるN-(3-ハロ-2-ヒドロキシプロピル)フタルイミドまたはその光学活性体はそれ自体利用価値が高く、単離することによって容易に得ることができるのも本発明の大きな利点である。

【0020】

【実施例】

以下の実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0021】

【実施例1】

3 L 反応槽にフタルイミド 200.0 g (1.36 mol)、(S)-エピクロロヒドリン 226.4 g (2.45 mol)、無水炭酸ナトリウム 14.40 g (0.136 mol)、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム 25.24 g (0.136 mol)、およびイソプロパノール 1.2 L を入れて 25℃、22 時

間反応させることによってN-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)フタルイミドの粗体溶液を得た。温度を15℃まで冷却した後、カリウムtert-ブトキシド183.0g(1.63mol)とイソプロパノール0.8Lの混合溶液を2時間かけて滴下し、そのままの温度でさらに2時間攪拌した。溶媒を留去し、濃縮残渣に酢酸エチル1.3Lを加え、水0.65Lで洗浄した。酢酸エチルの留去後、(S)-グリシジルフタルイミドの粗体を得、さらに酢酸エチル-ヘキサンより晶析することによって目的物206.3g(収率75%、化学純度99%、光学純度98% ee)を白色結晶として得た。

(S)-グリシジルフタルイミド

融点 99-101℃

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} +11.0^\circ$ (c 2.0, CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.70 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 7.27-7.91 (m, 4H)

【0022】

なお、光学純度(% ee)は高速液体クロマトグラフィー法を用い、そのエリニア比より算出した。条件を以下に示す。

カラム: ダイセル化学工業(株)製 CHIRALPAC AD (0.46 cm ϕ × 25 cm L)

移動相: n-ヘキサン/イソプロパノール (90/10)

流速: 1.0 mL/min.

検出器: UV 220 nm

保持時間: (S)体=17.9分、(R)体=26.5分

N-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)フタルイミド

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.83 (d, 1H), 3.58-3.73 (m, 2H), 3.3.85-4.01 (m, 2H), 4.13-4.21 (m, 1H), 7.73-7.89 (m, 4H)

【0023】

【実施例2】

反応槽にフタルイミド 2.00 g (13.6 mmol)、(R)-エピクロロヒドリン 2.52 g (27.2 mmol)、無水炭酸ナトリウム 144 mg (1.36 mmol)、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム 252 mg (1.36 mmol)、およびイソプロパノール 13 mL を入れて室温下、15 時間反応を行った。溶媒および未反応エピクロロヒドリンの留去後、イソプロパノール 13 mL を加えて 20℃ に冷却した。カリウム *tert*-ブトキシド 1.83 g (16.3 mmol) とイソプロパノール 7 mL の混合溶液をゆっくり滴下し、20℃ で 3 時間攪拌した。溶媒を留去し、濃縮残渣に酢酸エチル 13 mL を加え、水 7 mL で洗浄した。酢酸エチルを留去することによって目的の (R)-グリシジルフタルイミドの粗体 (定量値 2.16 g、収率 78%、光学純度 98% ee) を白色結晶として得た。

以下に実施例 2 と同様な反応操作において、種々のアルカリ金属炭酸塩またはアルカリ金属炭酸水素塩を用いた際の実施例を示す。

【0024】

【表 1】

| | エピクロロ ヒドリン (絶対配置) | 炭酸塩 または 炭酸水素塩 | 縮合反応 における 温度/時間 | グリシジルフタルイミド | |
|---------|-------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------|-----------------|
| | | | | 収率 | 光学純度 (絶対配置) |
| 【実施例 3】 | (R 体) | Li_2CO_3 | 室温 / 22 時間 | 77% | 98% ee (R 体) |
| 【実施例 4】 | (R 体) | K_2CO_3 | 室温 / 23 時間 | 75% | 98% ee (R 体) |
| 【実施例 5】 | (R 体) | Cs_2CO_3 | 室温 / 22 時間 | 70% | 98% ee (R 体) |
| 【実施例 6】 | (R 体) | NaHCO_3 | 室温 / 25 時間 | 80% | 98% ee (R 体) |

【0025】

【実施例 3】

フタルイミド 2.00 g (13.6 mmol)、(R)-エピクロロヒドリン 2.26 g (24.5 mmol)、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム 252 mg (1.36 mmol)、およびイソプロパノールを入れて室温下、30 時間反応を行った後、カリウム *tert*-ブトキシド 1.83 g (16.3 mmol) のイソプロパノール溶液をゆっくり滴下し、15℃ で 1 時間攪拌した。反応終了

後、後処理をすることにより目的の (R) -グリシジルフタルイミドの粗体 (定量値 2.03 g、収率 74%、光学純度 98% ee) を白色結晶として得た。

【0026】

【実施例 4】

フタルイミド 2.00 g (13.6 mmol)、(S) -エピクロロヒドリン 2.26 g (24.5 mmol)、無水炭酸ナトリウム 144 mg (1.36 mmol)、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム 252 mg (1.36 mmol)、および tert-ブタノールを入れて室温下、23 時間反応を行った後、カリウム tert-ブトキシド 1.83 g (16.3 mmol) の tert-ブタノール溶液をゆっくり滴下し、20℃で 3 時間攪拌した。反応終了後、後処理をすることにより目的の (S) -グリシジルフタルイミドの粗体 (定量値 2.30 g、収率 84%、光学純度 98% ee) を白色結晶として得た。

【0027】

【実施例 5】

フタルイミド 2.00 g (13.6 mmol)、(R) -エピクロロヒドリン 2.52 g (27.2 mmol)、無水炭酸ナトリウム 144 mg (1.36 mmol)、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム 252 mg (1.36 mmol)、およびメタノールを入れて室温下、43 時間反応を行った後、ナトリウムメトキシド 3.94 g (28% メタノール溶液、市販品、20.4 mmol) をゆっくり滴下し、10℃で 7 時間攪拌した。反応終了後、後処理をすることにより目的の (R) -グリシジルフタルイミドの粗体 (定量値 1.69 g、収率 61%、光学純度 99% ee) を白色結晶として得た。

【0028】

【実施例 6】

フタルイミド 2.00 g (13.6 mmol)、(R) -エピクロロヒドリン 2.52 g (27.2 mmol)、無水炭酸ナトリウム 144 mg (1.36 mmol)、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム 252 mg (1.36 mmol)、および THF を入れて 50℃、39 時間反応を行った後、カリウム tert-ブトキシド 1.83 g (16.3 mmol) 数回に分けて加え、10℃で 3 時間

攪拌した。反応終了後、後処理をすることにより目的の (R)-グリシジルフタルイミドの粗体 (定量値 2.23 g、収率 81%、光学純度 97% ee) を白色結晶として得た。

【0029】

【比較例 1】

反応槽にフタルイミドカリウム 5.00 g (27.0 mmol)、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム 0.50 g (2.70 mmol)、DMF (50 mL) を入れた後に (R)-エピクロロヒドリン 5.00 g (54.0 mmol) を加え、室温で 16 時間反応を行った。反応終了後、後処理をすることによって目的の (R)-グリシジルフタルイミドの粗体 (定量値 4.48 g、収率 82%、光学純度 63% ee) を白色固体として得た。

【0030】

【比較例 2】

反応槽にフタルイミド 2.00 g (13.6 mmol)、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム 252 mg (1.36 mmol)、およびイソプロパノール 25 mL を入れて氷冷した後、カリウム *tert*-ブトキシド 3.05 g (27.2 mmol) を数回に分けて加え、さらに (R)-エピクロロヒドリン 2.52 g (27.2 mmol) を加えて室温下、26 時間反応を行った。反応終了後、後処理をすることにより目的の (R)-グリシジルフタルイミドの粗体 (定量値 0.45 g、収率 17%、光学純度 96% ee) を黄色高粘性体として得た。

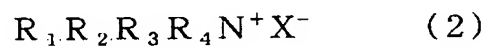
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 グリシジルフタルイミドまたはグリシジルフタルイミドの光学活性体の新規製法。

【解決手段】 フタルイミドに対して、エピハロヒドリンまたはエピハロヒドリンの光学活性体をアルコール系または/およびエーテル系溶媒中において、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩または下記式（2）

【化1】



から選択される少なくとも一つの化合物の存在下反応させ、次いで金属アルコキシドを加えて環化反応を行うことを特徴とするグリシジルフタルイミドの製造法。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 0 6 6 0 1 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 0 8 9 9 3]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市西区江戸堀 1 丁目 1 0 番 8 号

氏 名

ダイソー株式会社